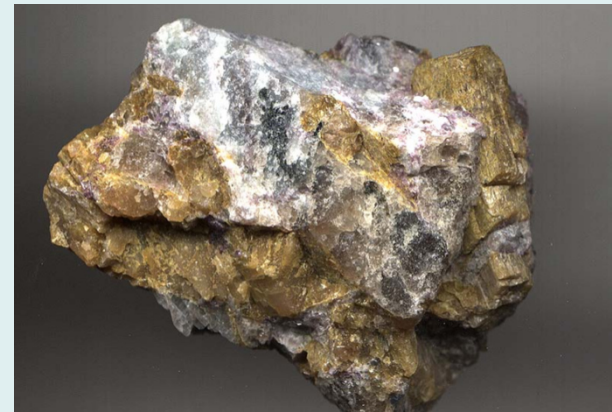


Das UAW-Profil von Lithium ein Update 2012

Bruno Müller-Oerlinghausen
AMSP, München, Nov. 2012



„bekannte“ Nebenwirkungen

Häufig und klinisch relevant

- Tremor (15-25%)
- Störung der Schilddrüsenfunktion
- Störung der renalen Konzentrationsleistung (25%)
- gastrointestinale Störungen
- Gewichtszunahme infolge Appetitsteigerung

Häufig, aber nicht relevant

- Leukozytose

Seltene bzw. wenig relevante Nebenwirkungen

- Hautveränderungen
- kognitive Störungen:
in großer kontrollierter Studie nicht nachgewiesen
- sexuelle Dysfunktionen:
Lithium Schlusslicht unter den Psychopharmaka
- endokrine Störungen

Ergebnisse aus der gemeinsamen Datenbank

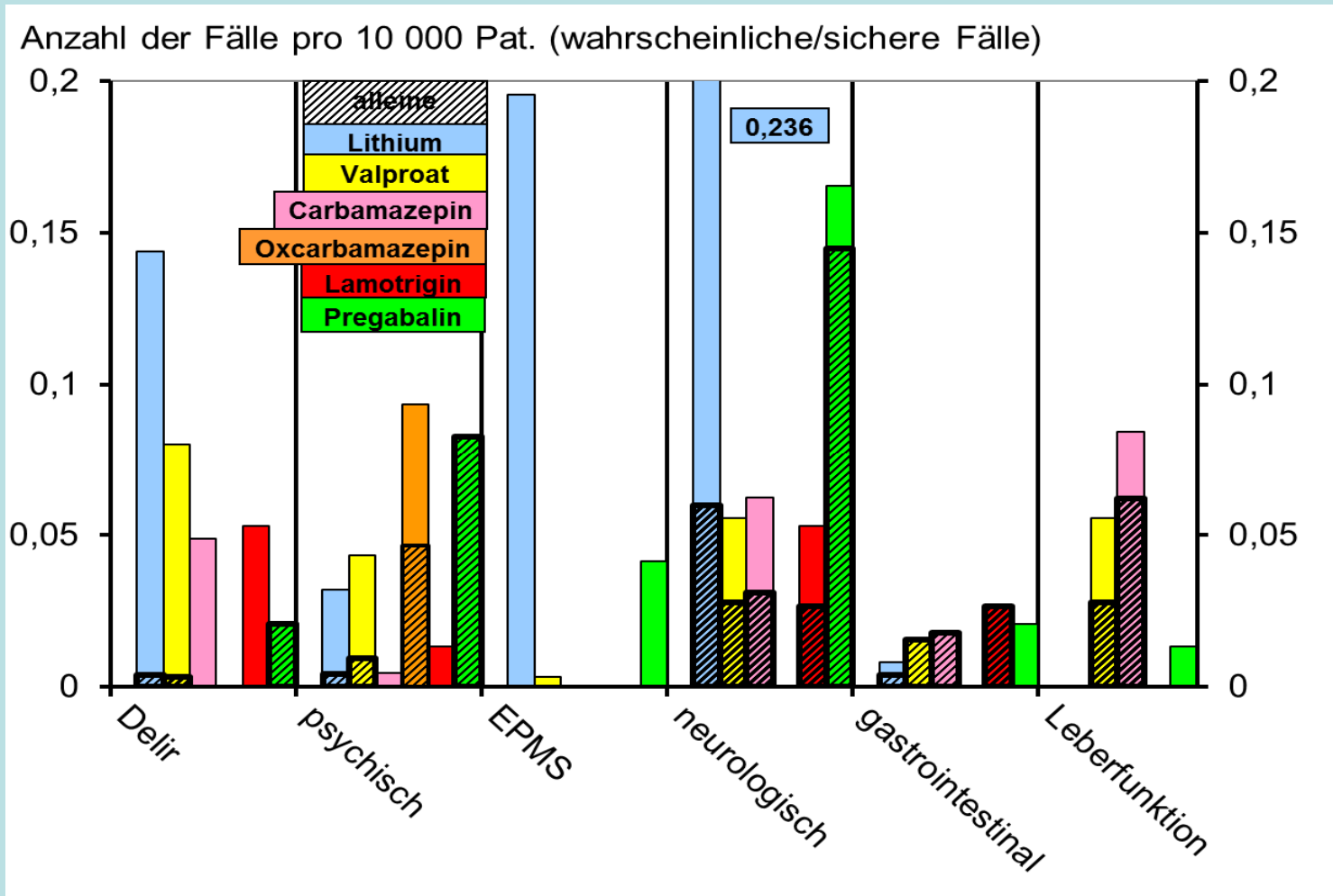
Stand 2008 (N =654)

Rang	UAW-Term	% zu reports	N Berichte
1	Verwirrung	9,5 %	62
2	Tremor	8,9 %	58
3	Delir	8,3 %	54
6	Sprachstörung	6,6 %	43
8/9	Ataxie/Gang verändert	10,1 %	66
14	Durchfall	3,4 %	22
22	Hypothyreose	2,3 %	15
29	Alopezie	1,8 %	12
32/36	Exanthem etc.	3,2 %	21

AMSP:

Lithium und meistgebrauchte Antiepileptika

Schwere UAW 2001 - 2010



Gibt es neue Erkenntnisse zum Risikoprofil von Lithium?

- Meta-Analyse von McKnight et. al. 2012*
Kommentar der IGSLI Gruppe (Müller-Oerlinghausen, Grof, Bauer, 2012)
- neue Daten zur renalen Toxizität sehr langfristiger
Lithium-Medikation

*McKnight RF....Goodwin, GM, Geddes JR: Lithium toxicity profile: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 379:721-728. Kommentar von Malhi and Berk im gleichen Heft.

Wesentliche Erkenntnisse aus McKnight et. al. 2012*

- **Material:** RCT (22), Kohorten-Studien/ Fall-Kontroll-Studien, Querschnittsstudien (197), Fallberichte (166). Keine unpublizierten Daten.
- Primäre **Ergebnis-Variable**n: Nierenfunktion, Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsen-Funktion, Körpergewicht, Alopezie etc., andere dermatologische Störungen, Teratogenität.
- **Niere:** Material sehr inhomogen, wichtige Fragen nicht bearbeitbar (z.B. Alter als confounding factor!)
- „Overall“ Reduktion der GFR um 0-5 ml/min / Beobachtungsjahr. GFR von Lithiumpat. < Kontrollen (Δ -6,22 ml/min) Max. Konzentrationsfähigkeit um 15% reduziert.
- O.R. (vs. Placebo) für klinische **Hypothyreose** 5,78 (CI 2,00-16,67)
TSH i.S. im Mittel um 4 IU/ml erhöht (CI 3,90-4,10)
- **Calcium** i.S. um 0,09 mmol/l erhöht, **Parathormon** i.S. um 7,32 pg/ml.
Ca. 10% der Patienten betroffen (!)
- **Gewichtszunahme** >+7% (14 RCT) ,O.R.vs. Placebo 1,89 (CI 1,27-2,82),
aber deutlich geringer als unter Olanzapin (O.R. Li+ vs. OLA 0,32)

*McKnight RF....Goodwin,GM,Geddes JR: Lithium toxicity profile : A systematic review and meta-analysis. The Lancet 379:721-728. Kommentar von Malhi and Berk im gleichen Heft.

Wesentliche Erkenntnisse aus McKnight et. al. 2012* (Fortsetzung)

- Hinweise auf **Haarausfall** in 24 Studien bzw. Berichten. Wenig über Placebo.
- Sehr wenig brauchbare Studien zu potentiellen **Hautveränderungen**.
- 62 Studien (48 Fallberichte) zu **teratogenem** Potenzial berücksichtigt. Das Risiko der Exposition zu Lithium bei Fällen von Ebstein war nicht erhöht. Aber Berechnungsgrundlagen nicht gebührend valide. Eine Fallkontrollstudie mit 10 698 Kindern, die irgendeine stärkere Fehlbildung hatten, vs. 21.546 Kontrollen ergab keine spezielle Risikoerhöhung durch Lithium (O.R. 2,62, CI 0,74-9,20, p=0,132). Freilich: nur 5 bzw. 6 Babies hatten überhaupt Lithium...
- **Fazit der Autoren:** Das renale Risiko scheint sehr klein zu sein. Das Risiko des Hyperparathyreoidismus ist größer als allgemein angenommen. Konsequenz: Calcium i.S. öfters kontrollieren.

**McKnight RF....Goodwin,GM,Geddes JR: Lithium toxicity profile : A systematic review and meta-analysis. The Lancet 379:721-728. Kommentar von Malhi and Berk im gleichen Heft.*

Kritischer Kommentar von IGSLI* zu McKnight et. al.

- Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind in jedem Fall ein Informationsgewinn, insbesondere die Zahlen zum Hyperparathyreoidismus. Renales Risiko unterschätzt?
- Wir möchten aber primär wissen, welche Risiken für einen optimal behandelten Li-Patienten bestehen, bei dem eine klare Indikation gegeben ist. Eine typische Meta-Analyse kann dies nicht berücksichtigen.
- Es müssten idealiter, d.h. für eine praktisch relevante Aussage die jeweiligen Dosierungen bzw. Li-Blutspiegel, Compliance etc. berücksichtigt werden.
- Alter und Geschlecht als mögliche Confounder konnten nicht berücksichtigt werden.
- Der Einfluss potentieller Co-Medikation, z.B. Thyroxin oder Analgetika oder Diuretika bleibt unberücksichtigt bzw. unklar.
- Ergebnisse aus den nationalen und internationalen Spontanerfassungssystemen bleiben unberücksichtigt (AMSP kommt schon gar nicht vor...)

**Müller-Oerlinghausen B, Grof P, Bauer M : Commentary on a recent review of lithium toxicity: What are its implications for clinical practice? BMC Medicine , 2012*

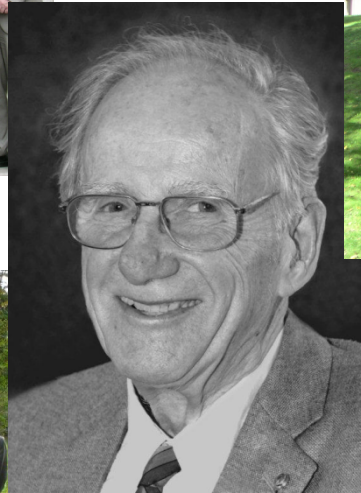


IGSLi

International Group for the Study of Lithium Treated Patients



Gründung von IGSLI durch M.Schou, P.Grof,B.Müller-Oerlinghausen, 1986



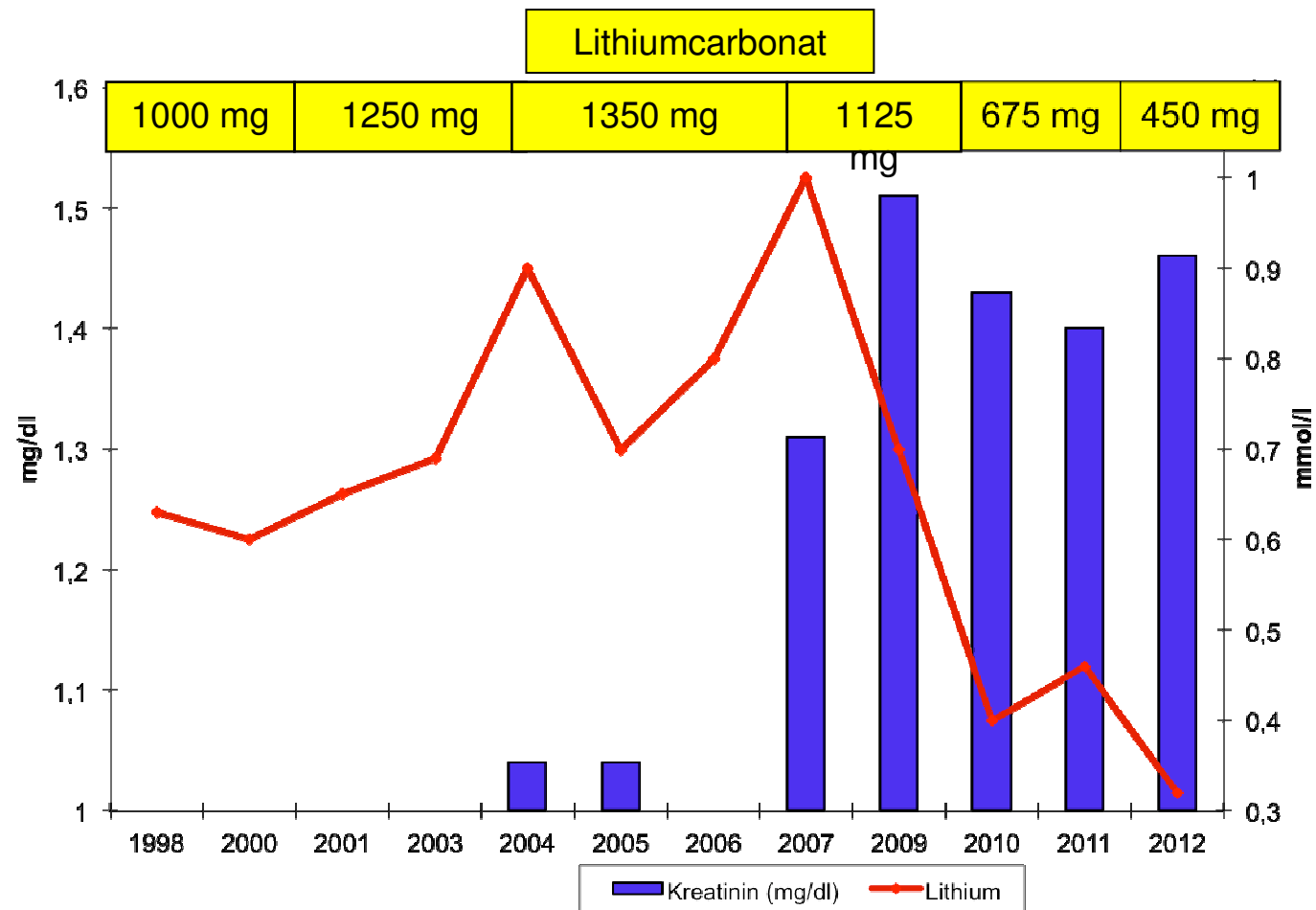
Cagliari, 2010



W., R., 46 Jahre

- Seit 15 Jahren Lithium wegen manisch-depressiver Erkrankung
- Seit 1 Jahr Polydipsie (5l)
- Kreatinin 1,56mg/dl, Proteinurie 170 mg/24h
- MDRD 51 ml/min, gemessen 78 ml/min

W., R., 46 Jahre



Häufigkeit des Nierenversagens

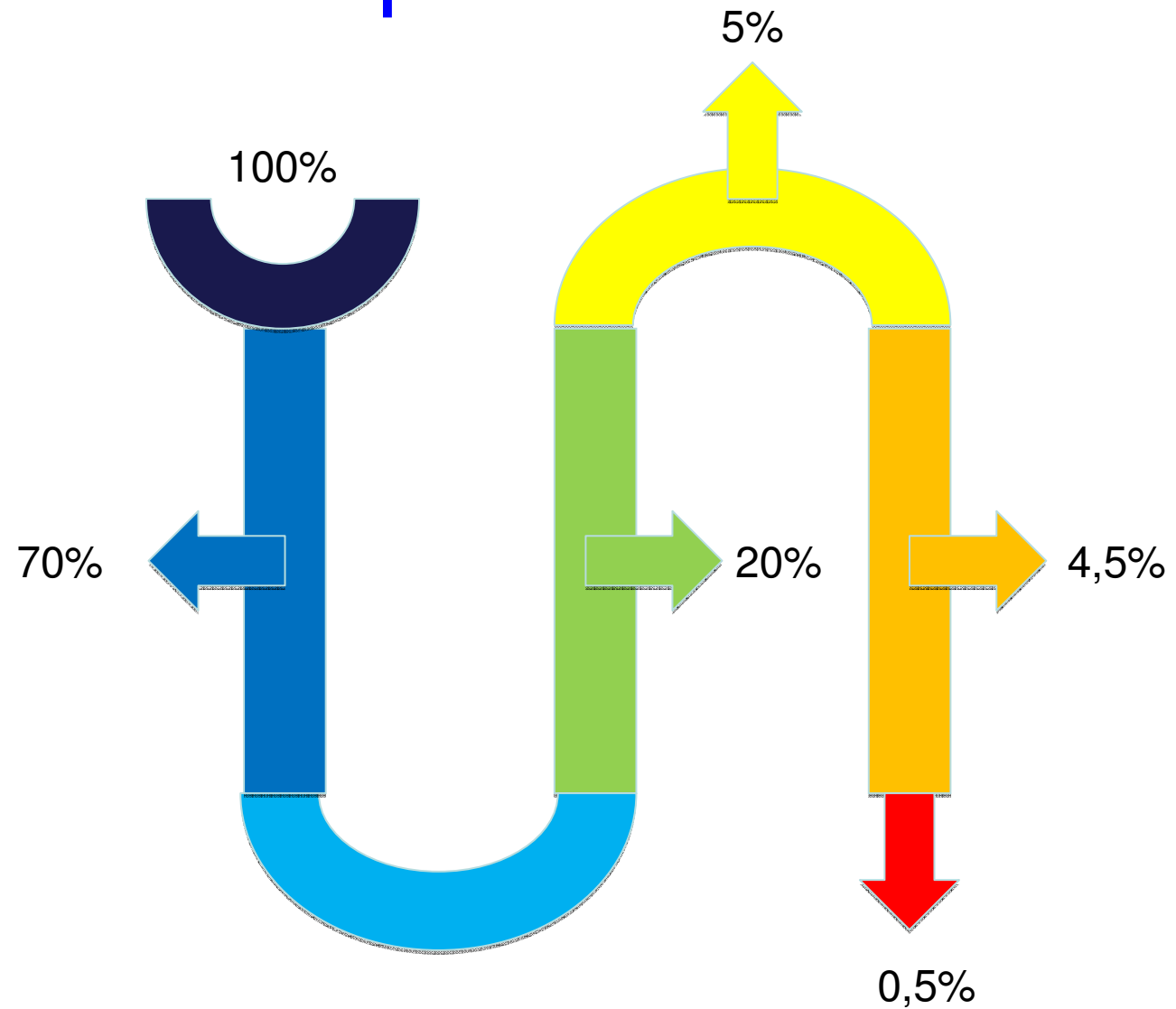
- 3369 Patienten mit Lithium behandelt
- 18 Patienten mit durch Lithium induzierter chronischer Niereninsuffizienz
- Alle > 46 Jahre; mittlere Behandlungszeit 23 Jahre
- 1,7% der Patienten hatten ein Kreatinin > 150µmol/l (2,0 mg/dl)
- 10 von 18 Patienten wurden trotz Absetzen von Lithium terminal niereninsuffizient
- In 8 von 1000 schwedischen Dialysepatienten ist Dialysepflichtigkeit lithiumbedingt

Lithium und die Niere

(Patho-) Physiologie

- Lithium wird ausschließlich renal eliminiert d.h. glomerulär filtriert.
- Bis zu 80% werden im proximalen Tubulus reabsorbiert, < 20% im distalen Tubulus über eNAC.
- Lithiumkonzentration im Blut steigt an, wenn GFR reduziert ist (z.B. chron. Nierenerkrankung, Hypovolämie, ACE-H...) oder wenn prox.-tubuläre Reabsorption gesteigert ist durch z.B. natriumarme Diät oder Thiazid-Diuretika.

Nephron



Die Studie von *Hestbech, Hansen, Amdisen (1977)*

- 14 Lithiumpatienten, Therapiedauer: 6,8 (2-15) Jahre
- Akute Lithium-Intox: 5 Patienten
- Mittleres Alter: 48 Jahre
- Mittlere Li-Serumkonz. 0,79 – 1,09 mmol/l
- Befund der Biopsien: Fokal akzentuierte interstitielle Fibrose mit vermehrten Tubulusdilatationen-bzw. Atrophien, seltener sklerosierten Glomeruli, Mikrozysten.

In den Folgejahren (1979-1982) Ergebnisse bestätigt durch andere Autoren.
Hansen et.al. (1979) Korrelation des Ausmaßes der tubulären Schädigung mit Grad der renalen Konzentrationseinschränkung

Toxische Nephropathie unter Lithium

- Primär glomeruläre Veränderungen
- Primär tubuläre Veränderungen
- Primär interstitielle Veränderungen
- Primär vaskuläre Veränderungen

Primär glomeruläre Schädigung

- Unter Lithium sehr selten. Nur wenige Patienten in der Literatur beschrieben
- 1-2 Monate nach Therapiebeginn tritt nephrotisches Syndrom auf
- Nach Absetzen von Lithium völlige Remission innerhalb 2-16 Wochen
- Reexposition positiv.
- Pathogenese?

Kampf et.al., 1983

Primär tubulo-interstitielle Veränderungen

- **Akute Lithium-Intoxikation:**

Häufig im Gefolge eines Wasser- und Natriumverlustes. 2/3 der Patienten zeigt reduzierte GFR bis hin zur Oligurie, Anurie. In der Folge tubuläre morphologische Veränderungen von minimalen Läsionen bis zu proximalen Tubuluszellnekrosen.

*Dehydration → vermind. renale Perfusion → GFR↓
→ Li-Rückresorption im prox. Tubulus↑*

*Ansteigende Li-Serumkonzentration → Hemmung der Natrium-Rückresorption im prox. und dist. Tubulus. → Verschärfung des Natrium- und Volumendefizits...
Circulus vitiosus! Daneben direkt tubulotoxische Lithium-Effekte)*

Primär tubulo-interstitielle Veränderungen

- **Chronische Lithiumnephropathie:**
- **Reduzierte Konzentrationsleistung.** Häufigkeit 16-100%...
- Eigene Untersuchungen: 46 Pat. aus **Berliner Lithium-Katamnese**, im Mittel 73 Monate Lithium, **14 Tage Medikationspause**. 5 Tage stationär Nephrologie. 22 Pat. patholog. Nierenwerte, aber: 10 Patienten hatten bislang nicht bekannte Nierenerkrankungen (!). Polyurie 2-3 Ltr./d in 9 Patienten, 1 Pat. mit 5 ltr/d. Korrelation zwischen U-osm.max (Minirin-Test) und Therapiedauer x Li+Serumspiegel $r = 0,46$. Alters-und geschlechts-korr.GFR nur wenig verringert .
Biopsie in 4 von 7 Patienten ohne vorbestehende Nierenerkrankungen, bei denen erniedrigte Konzentrationsleistung sich bei zweiter Untersuchung bestätigte: unspezif. interstit. Fibrose mit tubulärer Atrophie, keine glomeruläre Sklerose
(*Albrecht, Kampf, Müller-Oerlinghausen 1980; Kampf 1983, 1997*).

Weitere Studien zu renalen Lithiumeffekten in den 80er Jahren:

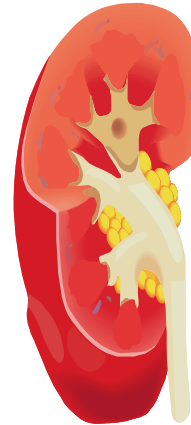
- Bucht, Wahlin 1980
- Vestergaard, Amdissen 1981
- Lokkegaard et al 1985
- Schou, Vestergaard 1988
- Christensen, Schou 1990

Konklusion:

Bei adäquat überwachten Patienten ohne Intoxikationen praktisch keine Auswirkung einer Lithium"langzeit"-Therapie auf die glomeruläre Filtration. Leichte bis moderate, selten ausgeprägte Veränderungen der tubulären Funktion (Polyurie)

Keine eindeutige Evidenz für progressive morphologische Veränderungen.

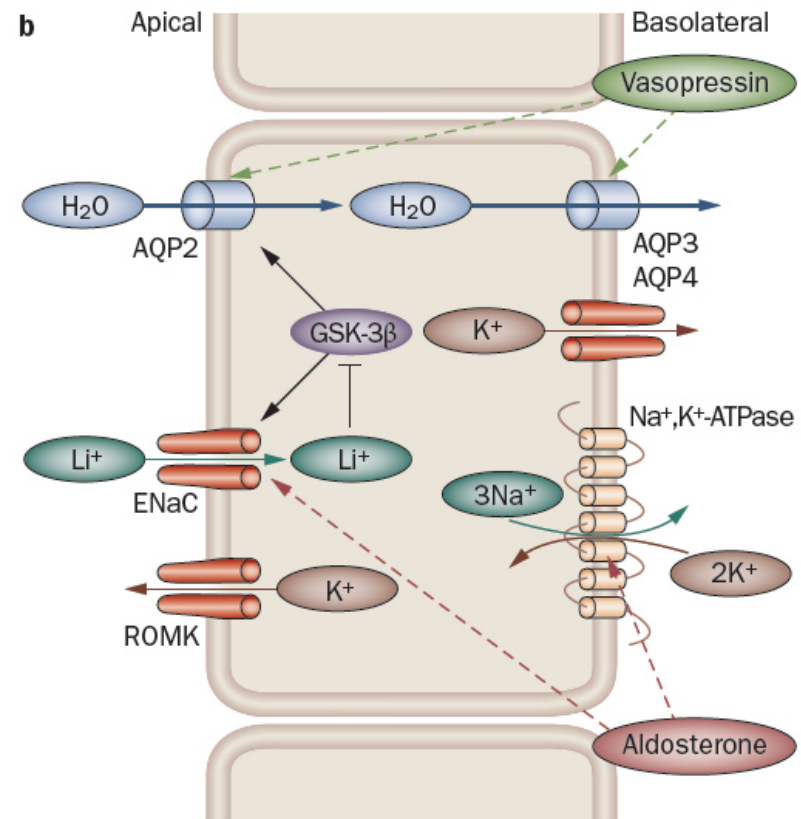
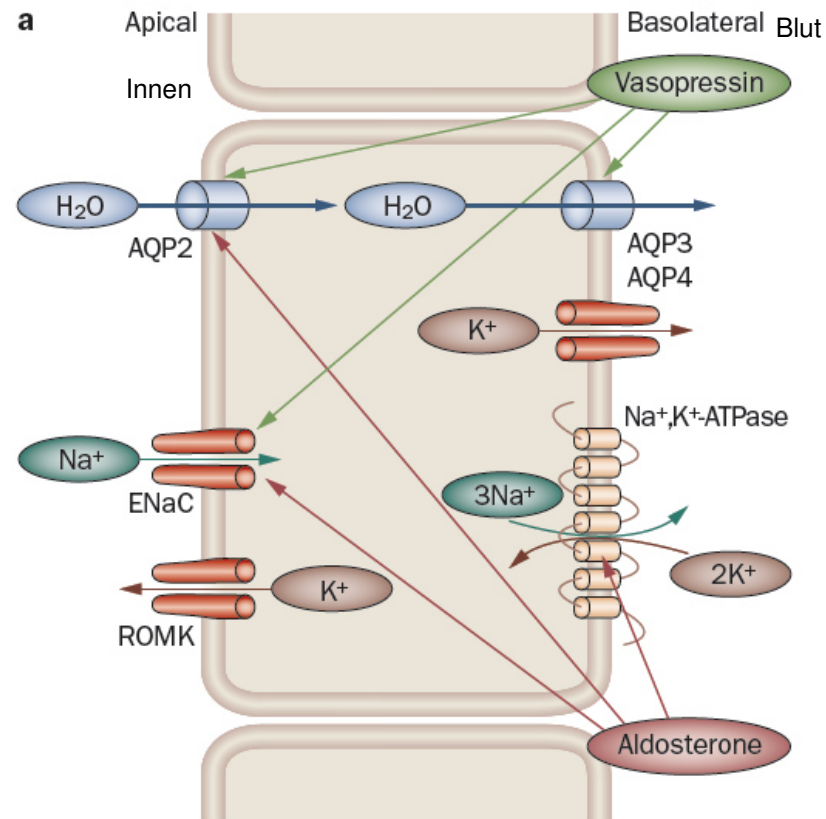
Lithium und Niere



Michael Zieschang, o.M.AKdÄ
Dialysezentrum Alicepark, Darmstadt

*Vortrag und Vorsitz bei
„Psychopharmaka: Risiken und Risikomanagement“
Königsfelden, Schweiz, 26.-28.9.2012*

Lithium und Niere



Häufigkeit der Nierenfunktionsverschlechterung

- 61 Pat. mit Lithium über im Mittel 15,6 Jahre (3-32, SD=6,4)
- Kontrollgruppe 53 Pat.
- GFR 66,1 ml/min vs. 75 ml/min, $p=0.0006$
- Deutlicher Alterseffekt
- Niereninsuffizienz St. III* 34,4% vs. 13,1%

* Chron. Niereninsuffizienz III entspricht GFR von 30 -59 ml/min/1,73 m²

Häufigkeit der Nierenfunktionsverschlechterung

- 54 Pat. mit Lithium induzierter Niereninsuffizienz
- GFR-Verlust 2,29 ml/min/Jahr *
- Prävalenz von Lithiumexposition bei Dialysepatienten: 2 pro Tausend

*Der normale GFR-Verlust bei Menschen über 40 J.
beträgt 1 – 1,5 ml/min/Jahr !

Presne 2003

Häufigkeit des Nierenversagens

- Australien und Neuseeland 2010
- Inzidenz: 2760 terminale Nierenversagen
- 17 Pat. durch Lithium = 0,6%

Neue Studien zur Lithium LZM

- **Bendz et al. (1996, 2001):** erhöhte Inzidenz glomerulärer und tubulärer Störungen nach 15 Jahren Lithiumtherapie.
- **Bendz et al. (2010):** 12‰ der Patienten, die Lithium über mehr als 15 Jahre erhielten, entwickeln eine chronische Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin >150mmol); Niereninsuffizienz Stadium 5 incl. Dialysepflichtigkeit bei diesen Patienten ca. 6mal häufiger als in der Normalbevölkerung (“an uncommon but not rare consequence of longterm lithium treatment”)
- **Markowitz et al.(2000), Presne et al. (2003)** bestätigen diese Befunde.
- Aber: neue, gerade begonnene Studie von **Bendz et al. (2012):** Register von Urämie-Patienten mit oder ohne Lithium. Kriterion: GFR < 10% von normal. Verstärkte Suche nach Ursachen außer regulärer Li-therapie.

Mittlere Lithiumspiegel: 1978: 0,77; 1990: 0,62; 2005: 0,59 mmol/l. Seit 2011 24 Verdachtsfälle gefunden. (5 falsch positiv, hatten nie Lithium), 2 keine Studienteilnahme, in 5 Pat. Lithium nicht alleinige Ursache, verbleiben 12 Pat. Unter ihnen war keiner, der Lithiumtherapie nach 1980 begonnen hatte. Unter den rekrutierten Urämiepatienten hatten 9% Lithium zu irgendeiner Zeit eingenommen.



IGSLi

International Group for the Study of Lithium Treated Patients

Studien zur renalen Toxizität von Lithium geplant bzw. begonnen an folgenden Zentren :

- Toronto (P.Grof) Erste Ergebnisse Lindau 2011. (bestätigen H.Bendz)
- Posen (J. Rybakowsky). Erste Ergebnisse i.Dr. (bestätigen H.Bendz)
- Cagliari (A.Bocchetta)

Kidney function during long-term lithium treatment

Pilot data (100 Ontario patients)

Duration of
therapy in years N Serum Creatinine >150µmol/L eGFR <60mL/min

1-10	100	0	1	
11-15	77	0	3	
16-20	71	2	5	
>21	49	2	7	

Pilot study suggests findings about twice as bad as Bendz's

AMSP: Nierenfunktionsstörung (W1-W3)

- **n=14, davon n=10 (auch) mit Lithium**
- **Lithium in 8 Fällen allein angeschuldigt**
- **Langzeitbehandlung (7-27 Jahre) in 6 Fällen; akute Effekte in 3 Fällen**
- **Problem: Bewertung der Langzeit-Fälle durch oft unzureichende Datenerfassung erschwert bzw. unmöglich (keine Vor-Daten für Krea/GFR, Lithiumspiegel, kein regelmäßige Monitoring, vorangegangene Intoxikationen meist nicht ausschließbar, Biopsien nur in zwei Fällen, Verlauf der Nierenwerte nach Entlassung bzw. nach Absetzen von Lithium oft unklar...)**
- **Relativ eindeutig und umfassend dokumentiert Fall KOE-03-049 (2007):
27 Jahre Lithium-Therapie, nephrologische Diagnostik, reduzierte GFR und Hyperkalzämie auch Monate nach Absetzen von Lithium.**
- **Fazit: auffallend häufig Defizite im ambulanten Monitoring**

Diagnose und mögliche Riskofaktoren einer Lithiuminduzierten Nephropathie

- Behandlungsdauer > 20 Jahre
- Zwischenzeitliche Lithium(sub)intoxikationen
- Im Mittel zu hohe – nicht kontrollierte??- Lithiumblutspiegel
- Ko-Medikation ? (→Lith.Blutspiegel↑ oder selbst nephrotoxisch)
- Alter
- Mehrfach täglich statt täglich 1x Dosierung ?
- Diagnose einer lithium-induzierten Nephropathie sollte gestellt werden, wenn eine bioptisch gesicherte tubulo-interstitielle Nephritis bei einem 10-20 Jahre lang behandelten Patienten entsteht und andere Ursachen ausgeschlossen sind. Der Befund multipler kleiner Zysten ist nicht pathognomisch

Fazit

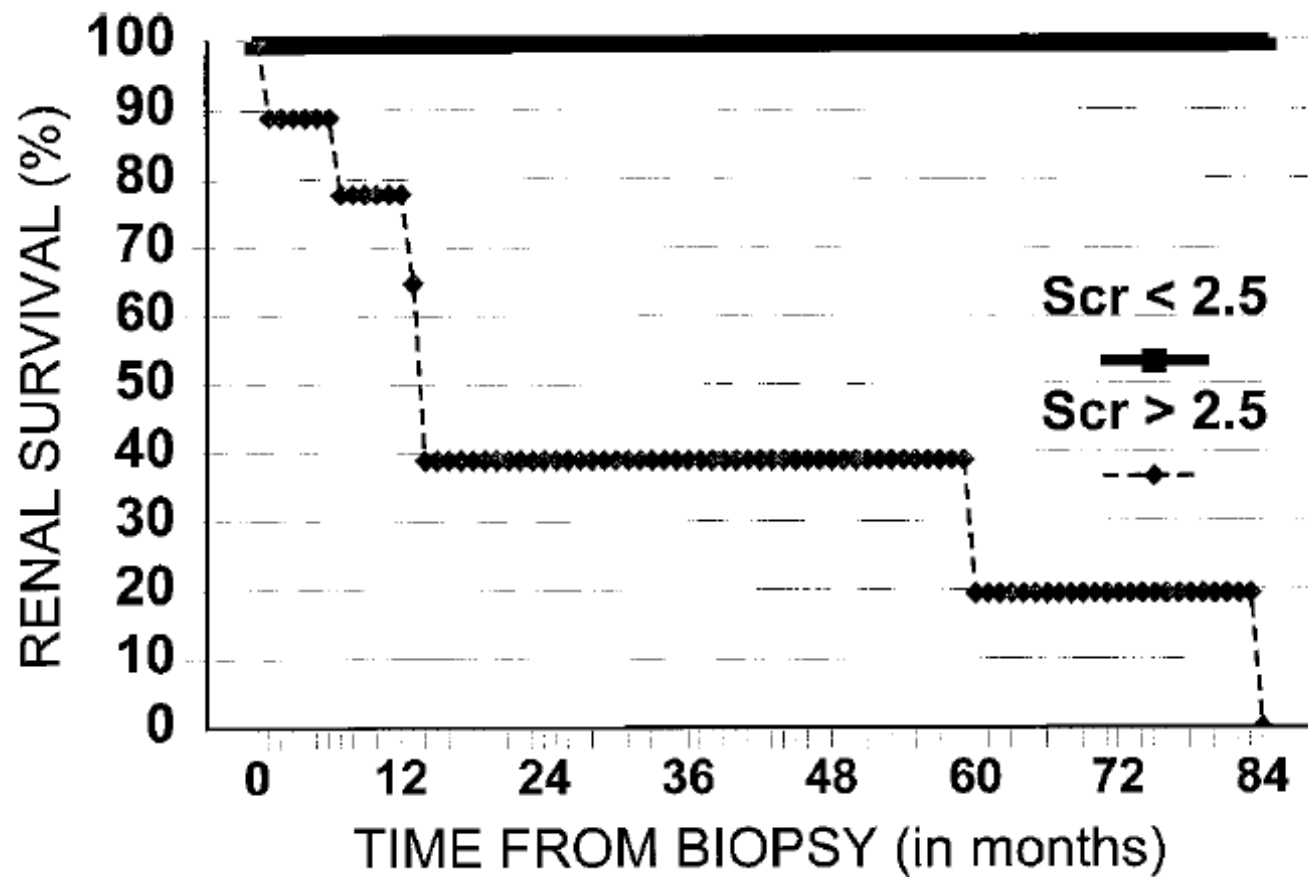
- Chronische Niereninsuffizienz auch nach Langzeitgebrauch selten, aber nicht immer reversibel.
- Polyurie und Polydipsie häufig
- Häufige Kontrollen (v.a.Lithium, Kreatinin) unabdingbar
- Medikamenteninteraktionen und Natriumverluste beachten!

Finis

Wie oft wird Kreatinin gemessen?

- 1179 Patienten mit Messungen der Serumlithiumspiegel
- 695 Pat. mit einer Kreatininmessung in 8 Jahren (59%)
- 484 ohne Kreatininmessung

Sind die Veränderungen reversibel oder irreversibel ?



Markowitz 2000

Beeinflussung des Lithiumspiegels

Erhöht den Lithiumspiegel	Erniedrigt den Lithiumspiegel
Alter	Schwangerschaft
Vorangegangene Lithiumintoxikation	Nifedipin
Erbrechen/Durchfall	Isradipin
Hohes Fieber	Theophyllin
Kochsalzarme Diät	Exzessiver Kaffeekonsum
Diuretikatherapie	
Nichtsteroidale Antirheumatika (außer ASS)	
ACE-Hemmer	

Lithiumintoxikation durch Interaktionen

- Nested case control study (Kanada) 1992-200
- 10.615 ältere Pat. mit kontin. Lithiumeinnahme
- 413 (3,9 %) wenigstens einmal wegen Intox. stationär aufgenommen
Beobachtungszeitraum 10 Jahre
- “Dramatisch” erhöhtes Risiko von Lith. Intox. Innerhalb eines Monats nach zusätzl. Behandlung mit **Schleifendiuretika** (**RR=5,5**, CI 1,9-16,1) oder **ACE-H** (**RR =7,7** (CI 2,6-22,0)
- Auf der anderen Seite zeigte sich kein erhöhtes Risiko von Lith.Intox. nach Einnahme von Thiazid-Diuretika oder NSARD

Lithium-Langzeit-Medikation : Nierenhistologie

- 24 Nierenbiopsien – chronische tubulointerstitielle Nephritis
- Mikrozysten (1-2 mm)
- 12 Biopsien begleitet von fokal segmentale Glomerulosklerose
- Mittlere Therapiedauer 13,6 Jahre (2-25)
- Proteinurie > 3 g bei 5 Pat.
- 87% nephrogener Diabetes insipidus

Wege zum rationalen Umgang mit dem Nephropathierisiko bei geplanter oder bestehender Lithiumtherapie einer gesicherten bipolaren Erkrankung

- Analyse der Entscheidungsbasis
 - Bestehende Lithium-Medikation oder Beginn mit Lithium?
 - Absetzen von Lithium nach 20 Jahren bei Nierenerkrankung?
- Therapie der Wahl zu Beginn und nach 20 Jahren Lithiumtherapie?
- Falls niereninsuffizient:
Absetzen nur bei Wahrscheinlichkeit $> 41,3\%$ für terminales Nierenversagen

Optimierung der Sicherheit einer Lithiumlangzeitmedikation

- Sorgfältige Indikationsstellung
- Strikte Vermeidung zu hoher Lithiumspiegel und von Lithium(sub)intoxikationen
- Regelmäßiges Monitoring der eGFR (Kreatinin i.S. reicht nicht) und von Lithium i.S.(intelligente Intervalle!) sowie von Kalzium i.S.
- Klarheit darüber ob Response oder Non-Response vorliegt, insbesondere wenn Absetzen diskutiert wird !
- Offenes Gespräch mit dem Patienten.Edukation.
- Vorsicht mit Multimedikation ! (Analgetika,Neuroleptika etc.)Kenntnis gefährlicher Interaktionen
- Kann bestehende Polyurie gemildert werden ? Pro.Kon von Amilorid, Thiazid-Diuretika, Indomethacin!
- Intermittierende Lithium-Medikation???
- Absetzen ?

Pilot exploration of Ontario patients

- First 100 patients from a larger cohort
- Gender 64 f, 36m
- Age at starting Li (mean) 33.4 ± 11.7
- Age at recent tests (mean) 51.0 ± 15.6

Kidney function during long-term lithium treatment

Pilot data (100 Ontario patients)

Duration of therapy in years	N	Serum Creatinine		GlomerularFR	
		>150	<60	SCr	GFR
1-10	100	0	1	0	0
11-15	77	0	3	0	0
16-20	71	2	5	0	0
>21	49	2	7	0	1

* intermittent lithium treatment:
2-20 planned interruptions of 6
weeks or more

Lithium bei älteren Patienten

- 48 Pat. über 65 Jahre (im Mittel 74,8)
- Lithium > 6 Monate (Mittel 9,2 Jahre)
- Umax bei 73% reduziert, Dauer der Lithiumtherapie Risikofaktor
- GFR (Cockcroft-Gault) ohne Korrelation zur Behandlungsdauer